

PROFIL EN AUTO-ANTICORPS ET ETUDE DES GENES IRF5, STAT4, PTPN22, CD226 DANS LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

AUTOANTIBODY PROFILE AND STUDY OF IRF5, STAT4, PTPN22, CD226 GENES IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Saidani khalissa ^{1,5}, Salah Sofiane Samir ^{2,5}, Benidir Mounira ^{3,5}, Amroun Habiba ^{4,5}, Attal Nabila ^{3,5}

1 Laboratoire Central, Unité d'Immunologie CHU Beb El Oued Mohamed Lamine Debaghine

2 Service d'Immunologie, CHU Mustapha.

3 Département d'Immunologie, Institut Pasteur Alger

4 Laboratoire Central CHU Parnet

5 Université d'Alger 1, Benyoucef Benkhada

Saidani khalissa : saidani-kh@hotmail.com

Résumé

Introduction : La sclérodémie systémique est une maladie auto-immune, caractérisée par une physiopathologie obscure, c'est l'association de facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques qui semble favoriser son émergence. La prédisposition génétique des maladies auto-immunes est beaucoup plus complexe, avec de multiples gènes impliqués.

L'objectif de notre travail est de rechercher une association entre les polymorphismes des gènes (IRF5, STAT4, PTPN22, CD226) et la susceptibilité au développement de la sclérodémie systémique et de déterminer le profil en auto-anticorps.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude type cas-témoins réalisée chez 340 sujets comprenant 102 patients et 238 sujets sains. Le dépistage des anticorps anti-nucléaires a été fait par une technique d'immunofluorescence indirecte ;

L'identification des anticorps anti-extractible nuclear antigen, s'est faite par la technique immuno-fluorimétrie en flux sur billes ;

La recherche des anticorps spécifiques de la sclérodémie par « immuno-blot sclérodémie » devant une fluorescence nucléolaire isolée ;

Le génotypage des SNP par PCR en temps réel en utilisant la technologie TaqMan.

Résultats : L'âge moyen était de 44,8± 12,4 ans avec des âges extrêmes de 8 à 78 ans, un sexe ratio de 1/18 (H : F) et une durée d'évolution de la maladie de 6,2± 7,1 ans

L'analyse des fréquences alléliques et génotypiques de ces quatre SNPs a montré : une association de l'allèle T et du génotype CT (rs 2476601) du PTPN22 à la susceptibilité au développement de la sclérodémie systémique, à la production des anti-topoisomérase 1 et à la forme diffuse.

Conclusion : En conclusion, nos résultats suggèrent l'implication chez des individus portant le SNP PTPN22 à la prolifération et l'activation des cellules T auto-réactives, ce qui entraîne des anomalies humorales et, par conséquent, la susceptibilité à l'auto-immunité

Mots clés : sclérodémie systémique, génétique, polymorphisme, autoanticorps

Summary

Introduction : Systemic sclerosis is an autoimmune disease, characterized by an obscure physiopathology; it is the association of genetic, environmental and immunological factors that seems to favor its emergence. The genetic predisposition of autoimmune diseases is much more complex, with multiple genes involved.

The aim of our work is to find an association between gene polymorphisms (IRF5, STAT4, PTPN22, CD226) and susceptibility to the development of systemic sclerosis and to determine the autoantibody profile.

Materials and methods: This is a case-control study carried out on 340 subjects including 102 patients and 238 healthy subjects. Screening for anti-nuclear antibodies was done using an indirect immunofluorescence technique.

The identification of anti- extractible nuclear antigen antibodies was carried out using the flow immunofluorimetry technique on beads.

The search for scleroderma-specific antibodies by "scleroderma immunoblot" in the presence of isolated nucleolar fluorescence

Genotyping of SNPs by real-time PCR using TaqMan technology

Results: The average age was 44.8± 12.4 years with extreme ages of 8 to 78 years, a sex ratio of 1/18 (M: F) and a duration of disease progression of 6. 2± 7.1 years

The analysis of the allelic and genotypic frequencies of these four SNPs showed: an association of the T allele and the CT genotype (rs 2476601) of PTPN22 with the susceptibility to the development of systemic sclerosis, with the production of anti-topoisomerase 1 and in a diffuse form.

Conclusion : Our results suggest the involvement in individuals carrying the PTPN22 SNP in the proliferation and activation of self-reactive T cells, which leads to humoral abnormalities and, consequently, susceptibility to self- immunity

Keyword : Systemic sclerosis, Genetic, Polymorphism, Autoantibody

I) Introduction :

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare caractérisée par un processus de fibrose et une vasculopathie. De multiples lésions viscérales impliquant préférentiellement ou non l'un de ces deux processus font la sévérité de cette maladie. Cette pathologie se caractérise par une dysfonction des cellules endothéliales et des fibroblastes et par une auto-immunité. Certaines prédispositions génétiques et expositions environnementales ont été suggérées pour expliquer, en partie, ces dysfonctionnements cellulaires mais le poids exact de ces facteurs génétiques et environnementaux dans le déclenchement de la maladie demeure controversé. Sur le plan clinique, la maladie est marquée par une grande hétérogénéité, ce qui suggère de grandes variations dans les mécanismes physiopathologiques. Depuis quelques années, la recherche a permis de révéler de nouvelles voies pathogéniques susceptibles d'être impliquées dans la ScS offrant de nouvelles opportunités thérapeutiques. [1]

Dans la ScS la composante auto-immune est bien établie, elle est caractérisée par une diversité d'auto-anticorps (auto-Ac) spécifiques. Dans plus de 90% des cas, la ScS s'accompagne d'anticorps anti-nucléaires (AAN) [2] [3]. Leur rôle pathogène n'est pas bien élucidé [4]. Bien que le diagnostic de la sclérodémie soit principalement clinique, ces différents auto-Ac constituent souvent des outils diagnostiques et pronostiques, en définissant des formes immuno-cliniques de la maladie [5] [6].

La susceptibilité génétique semble reposer sur une combinaison de polymorphismes de nombreux gènes. Il existe principalement deux types de polymorphismes variant par leur structure et leur répartition sur le génome : les microsatellites (courtes séquences de nucléotides répétées localisées dans des régions non codantes géniques ou intergéniques), les RFLP (restriction fragment length polymorphisms) et les SNPs (single nucleotide polymorphisms) présents dans l'ensemble du génome et détectés par digestion enzymatique ou amplification [7].

Plusieurs études ont rapporté l'association de différents SNP à la survenue de la ScS, à des phénotypes cliniques particuliers ou à la production de certains auto-Ac. L'essentiel de ces gènes codent pour des protéines intervenant dans le processus de fibrose et dans les réponses immunitaires. Parmi ces gènes le STAT4, IRF5, CD226, PTPN22, NLRP1, BLK, CD247 et le BANK1

L'objectif principal de ce travail est de rechercher une association entre les polymorphismes des gènes IRF5 (rs2004640), STAT4 (rs7574865), PTPN22 (rs2476601) et CD226 (rs763361) et la susceptibilité au développement de la ScS, en comparant les fréquences alléliques et les fréquences génotypiques, entre les patients atteints de ScS et les sujets sains

Les objectifs secondaires étaient de déterminer le profil en AAN des patients et de rechercher une corrélation entre les polymorphismes et le profil en auto-anticorps, notamment avec l'antitopoisomérase (ATA) et l'anticentromérique (ACA), et enfin de rechercher une corrélation avec les deux formes de la maladie, la forme diffuse et la forme limitée

II) Matériels et méthodes :**II-1) Patients et témoins :**

Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée chez 340 sujets, comprenant un groupe de 102 patients et un groupe contrôle 238 sujets sains.

Les patients répondaient aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR) 1980 et de Leroy et Medsger de 2001 avec une moyenne d'âge de $44,8 \pm 12,4$ ans et des âges extrêmes de 8 à 78 ans et un sexe ratio de 1/18 (H : F) et une durée d'évolution de la maladie de $6,2 \pm 7,1$ ans.

238 sujets sains, comprenant des donneurs de sang sans antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes, avec une moyenne d'âge de 33 ± 13 ans avec des extrêmes d'âge de 16 à 67 ans et un sexe ratio de 1/2 (H/F).

II-2) Méthodes :

-Le dépistage des AAN a été fait par une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur frottis de cellules HEp2000.

-L'identification des anticorps anti-ENA et la recherche des anticorps anti-ADN natif, pour les échantillons revenus positifs en AAN à un titre $\geq 1 : 320$, s'est faite par la technique immuno-fluorimétrie en flux sur billes.

-Devant une fluorescence nucléolaire isolée, la recherche des anticorps spécifiques de la ScS par « immuno-blot sclérodémie ».

-Extraction d'ADN par la technique du SALTING OUT.

-Détermination des SNP par PCR en temps réel en utilisant la technologie TaqMan.

- Le calcul des fréquences alléliques et génotypiques s'est fait comme suit :

Fréquence allélique = nombre de copies de l'allèle considéré/2 x nombre total de sujets.

Fréquence génotypique = nombre de sujets portant le génotype considéré/ nombre total de sujets.

L'équilibre de Hardy-Weinberg a été évalué par un test du χ^2 .

Dans cette étude, sont calculés l'Odds Ratio (OR) et le coefficient de corrélation de Pearson (pc). Une association est statistiquement significative quand le pc < 0,05. Ces paramètres sont calculés avec le test de Chi-2. L'OR et l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) sont déterminés selon le test exact de FISHER. Le P est corrigé selon la correction de Yates. Le logiciel « Compare 2 » a été utilisé pour tous ces calculs statistiques.

III) Résultats

Les patients étaient répartis comme suit :

- 35 patients (34%) avaient une ScS limitée.
- 67 patients (66%) avaient une ScS diffuse.

III-1) Identification des AAN :

Tous les sujets de l'étude avaient des AAN positifs, avec des titres >1 :320, et présentaient différents aspects d'immunofluorescence (**Tab 1**).

Tableau 1 : Aspect des AAN en IFI

Aspects (IFI)	Nombre	(%)
Centromérique	32	32 %
Homogène nucléolaire	24	24%
Nucléolaire	23	23%
Autres (homogène, moucheté)	23	23 %

Tous les patients avec une fluorescence homogène nucléolaire avaient comme principale cible antigénique l'ATA, ainsi que les aspects : moucheté, homogène, moucheté nucléolaire.

La recherche de 10 cibles antigéniques s'est effectuée par la technologie multiplex (Immunofluorimétrie en flux) (**Tab 2**) :

Tableau 2 : Cibles antigéniques des AAN identifiées par technologie multiplex.

AAN Luminex	Nombre	%
Ac anti- Scl 70	64	63 %
Ac anti-Centromère B	17	17 %
Ac anti-TRIM 21	9	9 %
Ac anti-SSA 60 KDa	6	6 %
Ac anti-ADNn	5	5%
Ac anti-SSB	4	4 %
Ac anti-RNP	1	1 %
Ac anti-Jo-1	1	1 %
Acanti- Ribosome P	1	1 %
Ac anti-Sm	0	0 %

Parmi l'ensemble des patients, 19 présentaient une fluorescence nucléolaire isolée en IFI (18,6%), dont le titre se situait entre 1/320 et 1/1000, mais dont la recherche des cibles antigéniques par technologie multiplex est revenue négative.

Nous avons poursuivi notre étude, en identifiant les cibles antigéniques spécifiques de cette pathologie et principalement dirigés contre le nucléole, grâce à un examen spécifique qui est l'immuno-blot sclérodermie, permettant de poser un diagnostic sérologique précoce, 15 de ces patients en ont bénéficié. Les résultats sont représentés dans le tableau (**Tab 3**)

Tableau 3 : Résultats du test immuno-blot sclérodermie.

Profile EUROline	IFI (Nucléolaire)
CENP-A	0
CENP-B	1
RP11	0
RP155	2
Fibrillarin	1
NOR90	2
Th/To	1
PM-Sc1100	1
PM-Sc175	3
Ku	0
PDGFR	0
Ro-52	0

III-2) Étude des polymorphismes de l'IRF5, STAT4, PTPN22 et CD226 :

L'analyse des fréquences alléliques et génotypiques des polymorphismes étudiés : IRF5 -3835 G/T (rs2004640) (99 patients vs 176 sujets sains), STAT4 -G/T (rs7574865) (100 patients vs 232 sujets sains) et CD226 C/T rs763361 (101 patients vs 131 sujets sains) n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les patients VS sujets sains

Cependant l'analyse des fréquences alléliques et génotypiques du PTPN22 C1858T (rs2476601), entre 101 patients vs 238 sujets avait montré : (figure 1)

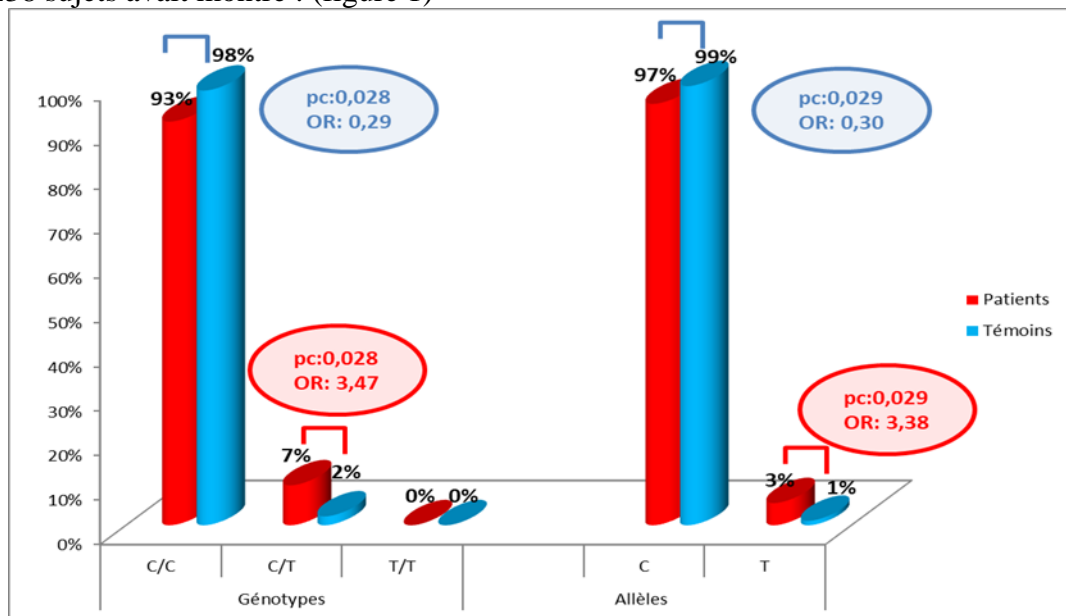


Figure 2 : Fréquences alléliques et génotypiques du SNP 1858 C/T (rs2476601) du gène PTPN22 chez ScS Vs SS

L'analyse des fréquences alléliques montre que l'allèle C est significativement plus fréquent chez les SS vs. Patients ScS (99% vs. 97% ; p = 0,029 ; OR = 0,30 ; IC 95% = 0,08 – 1,05) ; l'allèle T étant plus fréquent chez les patients ScS vs. SS (3% vs. 1% ; p = 0,029 ; OR = 3,38 ; IC 95% = 0,95 – 12,42).

L'analyse des fréquences génotypiques, avait montré une augmentation significative de la fréquence du génotype CC chez les SS vs. Patients ScS (98% vs. 93% ; p = 0,028 ; OR = 0,29 ; IC 95% = 0,08 – 1,04); et une augmentation significative de la fréquence du génotype CT chez les patients ScS par rapport aux SS (7% vs. 2% ; p = 0,028 ; OR = 3,47 ; IC 95%=0,96-12,96).

Concernant le génotype TT, il est absent autant chez les patients ScS que chez les SS.

III-3) Recherche d'une association entre les polymorphismes des gènes d'IRF5, STAT4, PTPN22, CD226 et le profil en auto-anticorps

3.1) En fonction de la production des anticorps ATA

Aucune différence statistiquement significative n'a été enregistrée concernant les 3 SNP (IRF5, STAT4, CD226).

Contrairement au PTPN22, l'analyse des fréquences alléliques et génotypiques, entre 49 patients ScS ATA+ vs 238 sujets avait montré (figure2) :

- L'analyse des fréquences alléliques montre que l'allèle C est significativement plus fréquent chez les SS vs. Patients ScS ATA+ (99% vs. 95% ; $p = 0,018$; OR = 0,20 ; IC 95% = 0,05 – 0,8) ; l'allèle T étant plus fréquent chez les patients ScS ATA+ vs. SS (5% vs. 1% ; $p = 0,018$; OR = 5,06 ; IC 95% = 1,24 – 20,64).

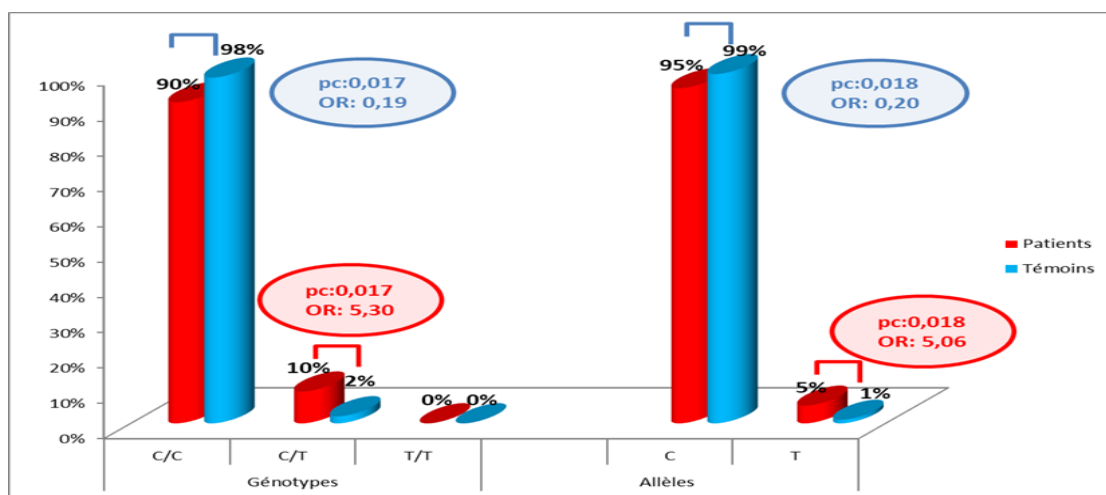


Figure 3 : Fréquences alléliques et génotypiques du SNP 1858 C/T (rs2476601) du gène PTPN22 chez ScS ATA+ Vs SS

L'analyse des fréquences génotypiques, avait montré une augmentation significative de la fréquence du génotype CC chez les SS vs. Patients ScS ATA+ (98% vs. 90% ; $p = 0,017$; OR = 0,19 ; IC 95% = 0,04 – 0,79) ; et une augmentation significative de la fréquence du génotype CT chez les patients ScS ATA+ par rapport aux SS (10% vs. 2% ; $p = 0,017$; OR = 5,30 ; IC 95% = 1,26-22,25).

3.2) En fonction de la production des anticorps ACA :

Aucune différence statistiquement significative n'a été enregistrée concernant les 3 SNP (IRF5, STAT4, CD226).

Concernant le gène PTPN22, l'analyse des fréquences alléliques et génotypiques de ce SNP (rs2476601), entre 68 patients ScS ACA- vs 238 sujets sains (figure 3)

- L'analyse des fréquences alléliques montre que l'allèle C est significativement plus fréquent chez les SS vs. Patients ScS ACA- (99% vs. 96% ; $p = 0,025$; OR = 0,23 ; IC 95% = 0,06 – 0,87) ; l'allèle T étant plus fréquent chez les patients ScS ACA- vs. SS (4% vs. 1% ; $p = 0,025$; OR = 4,35 ; IC 95% = 1,15 – 16,70).
- Quant à l'analyse des fréquences génotypiques, elle révèle une augmentation significative de la fréquence du génotype CC chez les SS vs. Patients ScS ACA- (98% vs. 91% ; $p = 0,024$; OR = 0,22 ; IC 95% = 0,06 – 0,86) ; et une augmentation significative de la fréquence du génotype CT chez les patients ScS ACA- par rapport aux SS (9% vs. 2% ; $p = 0,024$; OR = 4,51 ; IC 95% = 1,17-17,73).

4)Recherche d'une association entre les polymorphismes des gènes d'IRF5, STAT4, PTPN22, CD226 et selon la forme ScS limitée ou ScS diffuse

Chez les patients avec une forme diffuse aucune différence statistiquement significative n'a été enregistrée concernant les 3 SNP (IRF5, STAT4, CD226), sauf pour le PTPN22, l'analyse des fréquences alléliques et génotypiques entre 66 patients dc ScS vs 238 sujets a montré (figure 4) :

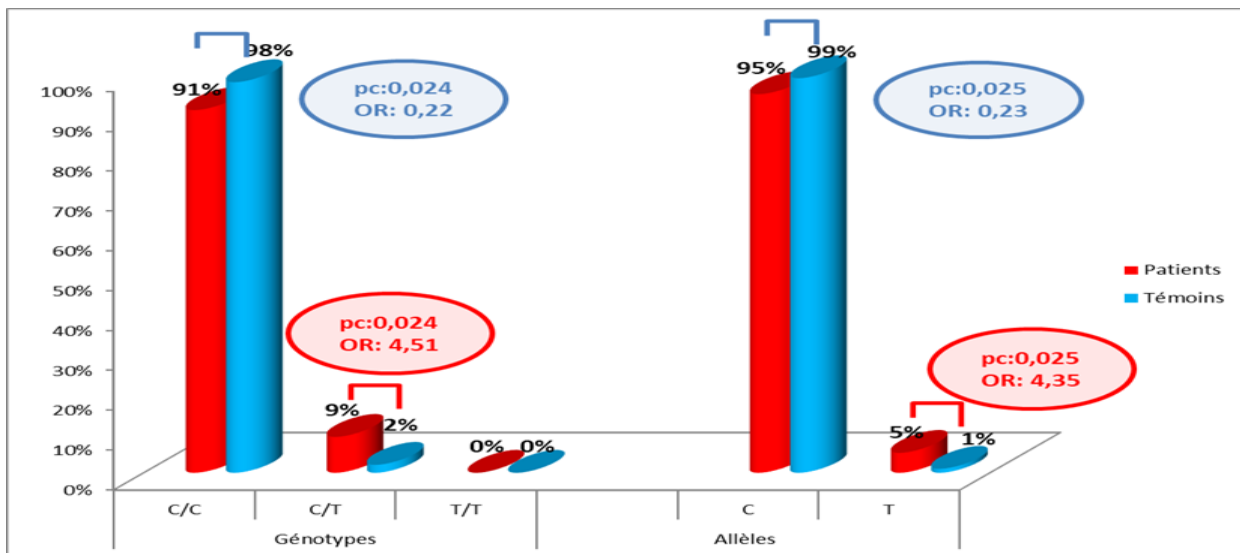


Figure 3 : Fréquences alléliques et génotypiques du SNP 1858 C/T (rs2476601) du gène PTPN22 chez ScS ACA - vs SS

L'analyse des fréquences alléliques montre que l'allèle C est significativement plus fréquent chez les SS vs. Patients dcScS (99% vs. 95% ; pc = 0,022 ; OR = 0,22 ; IC 95% = 0,06 – 0,84) ; l'allèle T étant plus fréquent chez les patients dcScS vs. SS (5% vs. 1% ; pc = 0,022 ; OR = 4,49 ; IC 95% = 1,19 – 17,24).

L'analyse des fréquences génotypiques, a révélé une fréquence du génotype CC chez les SS vs. Patients dcScS (98% vs. 91% ; pc = 0,020 ; OR = 0,21 ; IC 95% = 0,05 – 0,83) ; et une augmentation significative de la fréquence du génotype CT chez les patients dcScS par rapport aux SS (9% vs. 2% ; pc = 0,020 ; OR = 4,66 ; IC 95%=1,21-18,34).

L'analyse statistique n'a montré aucune différence statistiquement pour les quatre SNP selon la forme limitée.

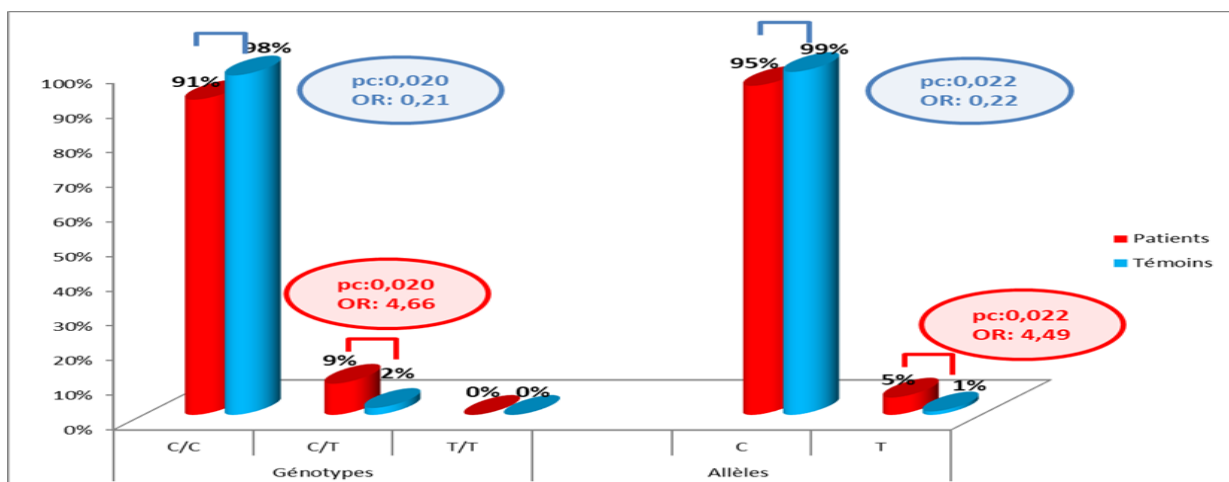


Figure 4 : Fréquences alléliques et génotypiques du SNP -1858G/A (rs2476601) du gène PTPN22 chez dc ScS Vs SS.

Discussion

La forme dcScS est plus fréquente (66%) que la lcScS (34%), nos résultats ne rejoignent pas les données de la littérature qui sont de 40 % pour la forme dcScS [8], et de 60 % pour la forme lcScS [9], cette différence peut être expliquée probablement par un délai diagnostique qui reste assez long, surtout concernant la forme lcScS où les manifestations cliniques sont limitées par rapport à la forme dcScS où les atteintes viscérales peuvent orienter le médecin.

Tous les patients ont des AAN avec des titres $\geq 1/320$, ces résultats rejoignent les données de la littérature, dans plus de 90% des cas, la ScS s'accompagne d'AAN [2] [3].

Les aspects en IFI les plus rencontrés sont par ordre décroissant : le centromérique, le nucléolaire homogène et le nucléolaire.

L'identification des cibles antigéniques par la technologie multiplex montre que les Ac anti- Scl 70 sont de loin les plus fréquents (63%).

Les AAN classiquement détectés au cours de la ScS sont représentés par les ACA et les ATA [10] [11], cependant ces deux spécificités ne sont présentes que dans 50 à 60% des cas des patients présentant une ScS [12] [13].

En plus de ces deux spécificités, d'autres auto-anticorps donnant en IFI une fluorescence nucléolaire reconnaissant différents composants du nucléole [14], ils comprennent les anti- polymérase [15], les anti-fibrillarine [16], anti- PM-Scl [17], anti Th/To [18], anti-RP11, anti-RP155, anti-NOR-90.

La détermination de ces auto-anticorps spécifiques de la ScS est un élément important dans le diagnostic de la ScS [19], le test immuno-blot contient les principaux auto-antigènes spécifiques de la ScS connus aujourd'hui, permettant ainsi un support fiable pour un diagnostic de certitude, comme le montre le tableau suivant [19].

Dans notre étude l'immuno-blot sclérodémie a permis de retrouver une réactivité de 73% (aspect nucléolaire isolé en IFI) vis-à-vis des antigènes purifiés. Ainsi nos résultats se rapprochent des données de la littérature avec un pourcentage de 92 % [19].

Parmi les aspects retrouvés :

- Le nucléolaire de type Clumpy : l'identification est revenue positive dirigée contre la fibrillarine, nos résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature. Hautement spécifiques vis-à-vis de la forme diffuse de la ScS, et sont alors souvent associés à des complications viscérales sévères, à une HTAP primitive avec atteinte cardiaque, à l'atteinte du muscle squelettique et digestive basse [3] [20] [21]. La prévalence est estimée à 16-22 % Chez les patients d'origine africaine, contre seulement 4 % chez les Caucasiens [20].
- Le nucléolaire de type Dot : l'identification est revenue positive dirigée contre NOR90, nos résultats rejoignent les données de la littérature, les Ac anti-NOR90 sont retrouvés chez certains malades ayant une ScS, leur signification clinique est limitée du fait de leur faible prévalence sauf dans la population Espagnole où ils sont fréquemment rapportés, en association à une atteinte pulmonaire [21] [22], effectivement, le patient présentait une atteinte pulmonaire associée.

L'analyse des fréquences alléliques et génotypique des trois SNP (IRF5, STAT4, CD226, n'avait montré aucune différence statistiquement significative les patients ScS comparés aux SS, même résultat avec le profil en auto-Ac et les formes limitées et diffuses.

Les résultats de notre étude pour l'IRF5 ne rejoignent pas les données de la littérature. Ceci peut être expliqué par le faible effectif de notre population, comparée aux autres études, et aussi il serait plus intéressant d'étudier d'autres SNP de ce gène comme le montre l'étude de F. David Carmona et al [23].

Contrairement à nos résultats, toutes les études rapportent une association entre ce polymorphisme et la susceptibilité au développement d'une ScS comme l'étude cas-témoin de Dieudé et al [24].

Concernant le STAT4, nos résultats rejoignent les données de la littérature, comme l'étude de B. Rueda et al [25] ainsi que l'équipe de Dieudé, n'ont retrouvé aucune association avec le profil en auto-anticorps (ACA/ATA) [26].

Pour le CD226, nos résultats rejoignent les données de la littérature comme l'étude de Bossini et al [27].

Concernant le PTPN22, nos résultats rejoignent les données de la littérature notamment les résultats qu'avaient obtenus, la méta-analyse, où il rapporte une association entre l'allèle 1858 T et la susceptibilité à la sclérodermie notamment chez les patients ayant des anticorps anti-topo-Isomérase ($P = 3.11 \cdot 10^{-3}$, OR = 1.09 [IC 95% 1.04–1.16]) [28] [29], et deux méta-analyses confirment l'association de l'allèle T avec la sclérodermie [30].

Nos résultats rejoignent aussi les résultats qu'avaient obtenu l'équipe de S Salah et al, pour ce même SNP PTPN22 1858 C/T (rs2476601), mais l'étude avait portée sur le lupus érythémateux systémique, l'allèle T minoritaire et le génotype CT sont significativement plus fréquents chez les patients atteints de LES comparés aux SS (OR = 3,34), (OR = 3,43) respectivement, et que l'allèle C et le génotype CC, sont statistiquement plus fréquent chez les SS vs. Patients lupiques (OR = 0,3), (OR = 0,29) respectivement. Ainsi on pourrait conclure que ce gène joue un rôle dans la susceptibilité au développement de différentes MAI dans notre population.

Les études d'association de différentes MAI ont mis en évidence un rôle du polymorphisme du gène PTPN22, rs2476601, situé dans le domaine P1 permettant l'interaction avec SH3 de Csk, et TRAF3, dans la prédisposition à l'auto-immunité

Ce variant (C1858T) entraîne une substitution de l'acide aminé arginine (R) en tryptophane (W) au niveau du codon 620, (R620W)

La présence de ce tryptophane au codon 620 (l'allèle T) provoque une perte de liaison entre les deux protéines PTPN22 et Csk et diminue l'affinité de liaison avec TRAF3

Ce variant rare est associé à une activation continue des LT auto-réactifs et des LB-auto-réactifs avec production d'auto-anticorps. Les sujets porteurs de cet allèle seraient ainsi enclins à développer une MAI [31] [32].

Conclusion :

La ScS est une maladie multifactorielle, le rôle des auto-anticorps n'est pas bien élucidé dans sa pathogénie, mais leurs rôles diagnostic et pronostic sont bien établis.

Le rôle de la composante génétique a fait l'objet de nombreuses études, il s'agit d'une maladie multigénique, dont certains gènes de susceptibilité interviennent dans les processus de dysfonction immunitaire.

L'analyse des fréquences alléliques et génotypiques de ces quatre SNPs a montré : une association de l'allèle T et du génotype CT (rs 2476601) du PTPN22 à la susceptibilité au développement de la ScS.

La recherche d'une association entre ces SNPs et le profil en auto-anticorps a révélé, une association de l'allèle T et du génotype CT (rs 2476601) du PTPN22 à la production des ATA, ainsi qu'une association de l'allèle T et du génotype CT (rs 2476601) du PTPN22, à la forme diffuse de la sclérodermie

Concernant les 3 autres SNPs (IRF5, STAT4, PTPN22), aucune association à la survenue de la ScS n'a été retrouvée, cette dernière étant multigénique, il est probable que c'est l'existence de plusieurs polymorphismes chez un même individu qui contribue au risque de la maladie, chacun de ces polymorphisme pris isolément ayant un effet minime. Il serait souhaitable d'augmenter l'effectif de notre population, et d'étudier d'autres SNP.

Nos résultats ainsi que ceux des études antérieures suggèrent l'implication chez des individus portant le SNP PTPN22 à la prolifération et l'activation des cellules T auto-réactives, ce qui entraîne des anomalies humorales et, par conséquent, la susceptibilité à l'auto-immunité

Références bibliographiques

1. *Actualités dans la physiopathologie de la sclérodermie systémique : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques.* K. Didier, A. Robbins, F. Antonicelli, B.N. Pham, D. Giustib, A. Servettaz. 2019, La revue de médecine interne, Vol. 40, pp. 654–663.

2. *Systemic sclerosis : current views of its pathogenesis.* **Derk CT, Jimenez SA** 2003. 2003 йил, Autoimmunity Revi, Vol. 2 , pp. 181-91.
3. *Pathogénie de la sclérodémie systémique : aspects immunologiques.* **Mouthon L, Garcia De la Peña-Lefebvre P, Chanseau Y, Tamby MC, Boissier MC, Guillevin L.** 2002 йил, Ann Med Int, Vol. 153 , pp. 167-78.
4. *Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis.* **Y, Hamaguch.** 2010 йил, J dermatol, Vol. 37(1), pp. 42-53.
5. *Identification of novel targets in scleroderma : update on population studies, cDNA arrays, SNP analysis, and mutations.* **Sohail SA, Filemon TK.** 2003 йил, Curr Opin Rheumatol, Vol. 7 , pp. 766-71.
6. *Diagnostic significance of scleroderma and myositis-associated autoantibodies.* **Genth E, Mierau R.** 1995 йил, Z Rheum, Vol. 54 , pp. 39-49.
7. *Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts.* **Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD.** 2001 йил, Arthritis Rheum, Vol. 44, pp. 1359–62.
8. **Bussone G, Albiero A, Mouthon L.** sclérodémie systémique. EMC. 2012 йил. Vol. 7.
9. *Quel est l'intérêt de la recherche des anticorps anti-nucléolaires dans la sclérodémie systémique ?* **Comacle P, Padelli M, Renaudineau Y, Youinou P.** Juin 2011 йил, Immuno-analyse et biologie spécialisée, Vol. 26, pp. 176—181.
10. *Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis.* **Steen VD, Powell DL, Medsger Jr TA.** 1988 йил, Arthritis Rheum, Vol. 31, pp. 196–203.
11. *Anti-topoisomerase I antibodies in systemic sclerosis.* **Czompoly T, Simon D, Czirjak L, Nemeth P.** 2009 йил, Autoimmun Rev, Vol. 8, pp. 692–6.
12. *Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis.* **Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, Knight C, Black CM.** 1998 йил, J Rheumatol, Vol. 37, pp. 15–20.
13. *Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lesson of the systemic sclerosis autoantibodies.* **Koenig M, Dieude M, Senecal JL.** 2008 йил, Autoimmun Rev, Vol. 7, pp. 588–93.
14. *Correlates between autoantibodies to nucleolar antigens and clinical features in patients with systemic sclerosis (scleroderma).* **Reimer G, Steen VD, Penning CA, Medsger Jr TA, Tan EM.** 1988 йил, Arthritis Rheum, Vol. 31, pp. 525–32.
15. *Anti-RNA polymerase III autoantibodies.* In: *Shoenfeld Y, Ger Autoantibodies.* **shwin ME, Meroni PL, Tozzoli R, Villalta D.** 2007 йил, Amsterdam: Elsevier.
16. *Anti-fibrillar antibodies in systemic sclerosis.* **Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP, Black CM.** 2001 йил, Rheumatology, Vol. 40, pp. 1157–62.
17. *Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights.* **Mahler M, Raijmakers R.** 2007 йил, Autoimmun Rev, Vol. 6, pp. 432–7.
18. *Detection of a nucleolar 7-2 ribonucleoprotein and a cytoplasmic 8-2 ribonucleoprotein with autoantibodies from patients with scleroderma.* **Reddy R, Tan EM, Henning D, Nohga K, Busch H.** 1983 йил, J Biol Chem, Vol. 258, pp. 1383–6.
19. *newline blot immunoassay for the parallel detection of 12 systemic sclerosis specific autoantibodies.* **Meyer W, Janssen A, Vencovsky J, Putova I, Becvar R and al.** 2010 йил, international congress on autoimmunity.
20. *The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma.* **Ho KT, Reveille JD.** 2003 йил, Arthritis Res Ther, Vol. 5 , p. 80 93.
21. *Intérêt des anticorps antinucléaires pour le diagnostic, la classification et le pronostic de la sclérodémie systémique.* **Hachulla E, Dubucquoi S.** 2004 йил, Rev Med Int, Vol. 25 , pp. 442-7.
22. *Systemic sclerosis : current views of its pathogenesis.* **Derk CT, Jimenez SA.** 2003 йил, Autoimmunity Revi, Vol. 2 , pp. 181-91.
23. *The Systemic Lupus Erythematosus IRF5 Risk Haplotype Is Associated with Systemic Sclerosis.* **David Carmona F, Jose-Ezequiel M, Lorenzo B et al.** 2013 йил, PLOS ONE. , Vol. 8(1).
24. *Association Between the IRF5 rs2004640 Functional Polymorphism and Systemic Sclerosis. .* **Dieudé P, Guedj M, Wipff J et al.** 2009 йил, ARTHRITIS & RHEUMATISM, Vol. 60(1) , pp. 225–233.
25. *The STAT4 gene influences the genetic predisposition to systemic sclerosis phenotype.* **Rueda B, Broen J et al.** 2009 йил, Human Molecular Genetics., Vol. 18 (11), pp. 2071–2077.
26. *STAT4 Is a Genetic Risk Factor for Systemic Sclerosis Having Additive Effects With IRF5 on Disease Susceptibility and Related Pulmonary Fibrosis. .* **Dieudé P, Guedj M, Wipff J et al.** 2009 йил, ARTHRITIS & RHEUMATISM. , Vol. 60 (8) , pp. 2472–2479.
27. *A multicenter study confirms CD226 gene association with systemic sclerosis-related pulmonary fibrosis.* **2012, Bossini-Castillo L et al.** Arthritis Res Ther., Vol. 14(2).
28. *The PTPN22 620W Allele Confers Susceptibility to Systemic Sclerosis. .* **Dieudé P, Guedj M et al.** 2008 йил, ARTHRITIS & RHEUMATISM., Vol. 58 (7), pp. 2183–2188.
29. *Association of the PTPN22 R620W polymorphism with anti-topoisomerase I and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis. .* **Gourh P, Tan FK et al.** 2006 йил, ARTHRITIS & RHEUMATISM, Vol. 54 (12) , pp. 3945–3953.
30. *Analysis of the influence of PTPN22 gene polymorphisms in systemic sclerosis.* **LM., Diaz-Gallo.** 2011 йил, Ann Rheum Dis., Vol. 70 (3) , pp. 454–462.
31. *A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes.* **Bottini, N., Musumeci, L., Alonso, A., Rahmouni, S., Nika, K.,** 2004 йил, Nat Genet, Vol. 36(4), p. 3378.
32. *A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (ptpn22) is associated with rheumatoid arthritis.* **Begovich, A. B., Carlton, V. E., Honigberg, L. A., Schrodi, S. J.,** 2004 йил, Am J Hum Genet., Vol. 75(2), pp. 330-7.